

PLAUČIŲ FUNKCIJŲ TYRIMŲ REIKŠMĖ SERGANTIEMS LĒTINE OBSTRUKCINE PLAUČIŲ LIGA

Virginija Šileikienė

Vilniaus universiteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika,
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdingas lėtinis kvėpavimo takų, plaučių parenchimos ir kraujagyslių uždegimas, dėl kurio ilgainiui išsivysto negrįžtami struktūriniai pokyčiai – bronchų gleivinės atrofija, obstrukcinis bronchiolitas, emfizema, peribronchinė fibrozė, bronhektazės ir kt. (1). Dėl kvėpavimo organų struktūros pokyčių ilgainiui randasi plaučių funkcijų sutrikimų, kurie kliniškai dažniausiai pasireiškia įvairaus intensyvumo dusuliu, ypač sustiprėjančiu patiriant fizinį krūvį. Todėl plaučių funkcijų tyrimai svarbūs ne tik diagnozuojant LOPL, bet ir stebint ligos eigą, vertinant gydymo efektyvumą, skiriant pulmoninę reabilitaciją, vertinant plaučių būklę prieš numatomą operaciją. Plaučių funkcijų tyrimai apima spirometriją, plaučių talpų, dujų difuzijos, fizinio pajėgumo tyrimus (2).

SPIROMETRIJA

Tai dažniausiai atliekamas plaučių funkcijų tyrimas, atspindintis ventiliacinę plaučių funkciją. Atliekant spirometriją nustatomas iškvėpamo ir (ar) įkvėpamo oro kiekis ir greitis. Spirometrijos pradininkas – anglų chirurgas ir fiziologas Džonas Hatčinsonas (John Hutchinson), sukūręs „pneumatinį aparatą“, kurį 1844 m. išbandė tirdamas Londono gaisrininkus (3, 4). Hatčinsono aparatas buvo sudarytas iš dviejų dalių – „kvėpavimo mašinos“, arba spirometro, kuris matavo plaučių

tūrius ir prietaiso, matavusio taip vadinamą „kvėpavimo galią“. Pastarasis priminė gyvsidabrinį termometrą ir atspindėjo kvėpavimo raumenų stiprumą. 1947 m., beveik po šimtmečio, Robertas Tifno (Tiffeneau) su bendradarbiu Pineliu (Pinelli) publikavo duomenis apie forsuito iškvėpimo veiksmą (maksimalų per 1 sekundę iškvėpiamą tūrį po gilaus įkvėpimo) atliekant spirometriją ir pradėjo naudoti FEV_1/VC santykį kvėpavimo takų obstrukcijai nustatyti (5). JAV panašius tyrimus atliko Edvardas Gensleris (Edward Gaensler). Jis įdiegė į klinikinę praktiką FEV_1/FVC santykį, vėliau pavadintą jo vardu (6). 1957 m. Britanijos pulmonologų draugija patvirtino vartoti forsuito iškvėpimo tūrio per 1 sekundę (FEV_1) sąvoką, kuri ir šiandien išlieka viena svarbiausių kvėpavimo fiziologijos tyrimuose (5).

Svarbiausi rodikliai nustatant kvėpavimo takų obstrukciją yra FEV_1/FVC (Genslerio indeksas), FEV_1/VC (Tifno indeksas) ir FEV_1 . Svarbiausias bronchų obstrukcijos spirometrinis kriterijus yra FEV_1/FVC ar FEV_1/VC rodiklio vertės sumažėjimas žemiau apatinės normos ribos (ANR), t. y. $FEV_1/FVC < ANR$ ar $FEV_1/VC < ANR$ (8). Remiantis FEV_1 dydžiu, bronchų obstrukcija skirstoma pagal sunkumą (9). LOPL klasifikuojama į stadijas taip pat pagal FEV_1 rodiklio dydį, tačiau ši klasifikacija nesutampa su obstrukcijos sunkumo laipsniais (1, 8). Taip pat FEV_1 , FVC ir FEV_1/FVC santykis

svarbūs komplikacijų rizikai ir prognozei nustatyti prieš plaučių operacijas (2, 11).

LOPL būdingas neigiamas bronchų dilatacinis mėginys (inhaliavus 400 μ salbutamolio FEV₁ ir (ar) FVC rodiklis nepakinta arba pagerėja ≤ 12 proc. arba 200 ml), tačiau nemažai daliai ligonių jis būna ir teigiamas (29, 30). Visiškai išnykstanti bronchų obstrukcija paneigia LOPL diagnozę (1, 8). Bronchų dilatacinio atsako dydis nėra tiesiogiai susijęs su LOPL progresavimo greičiu, gydymu bronchus plečiančiais vaistais ar gliukokortikosteroidais, paūmėjimų dažniu. Pastaraisiais metais daug diskutuojama apie tai, kad FEV₁ rodiklio reikšmė po broncholitiko įkvėpimo blogai koreliuoja su ligonio klinikiniais simptomais, fizinio krūvio tolerancija ir gyvenimo kokybe. Todėl nenuostabu, kad nemažai klinikinių tyrimų, kurie rėmėsi tik FEV₁ pokyčiais,

rodikliui mažiau 50 proc. būtinojo dydžio, gerokai padidėja mirštamumas nuo LOPL (12).

Bronchus plečiančių vaistų poveikį forsuotam iškvėpimui dažnai maskuoja ekspiracinis bronchiolių kolapsas. Nustatyta, kad sergančiųjų LOPL dusulio sumažėjimas po β_2 agonisto inhaliacijos gerai koreliuoja su kitų kvėpavimo funkcijos, ypač įkvėpimo, rodiklių (FIV₁, IC) padidėjimu (2, 10).

LOPL įtariama remiantis anamneze, nusiskundimais ir fiziniu ligonio ištyrimu, tačiau patvirtinama tik atlikus spirometriją. Ši liga diagnozuojama, kai po broncholitiko inhaliacijos FEV₁/FVC išlieka < 70 proc., tačiau šio rodiklio reikšmė turi būti mažesnė už individualią tiriamojo apatinės normos ribą. Pagal 2011 m. paskelbtas Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl.

1 lentelė. Spirometrinė LOPL bronchų obstrukcijos sunkumo grupių klasifikacija (pagal GOLD 2011)

Grupė	Spirometrijos rodiklių reikšmė
I. Lengva	<ul style="list-style-type: none">• FEV₁/FVC $< 0,7$• FEV₁ ≥ 80 proc. b. d.
II. Vidutinio sunkumo	<ul style="list-style-type: none">• FEV₁/FVC $< 0,7$• 50 proc. \leq FEV₁ < 80 proc. b. d.
III. Sunki	<ul style="list-style-type: none">• FEV₁/FVC $< 0,7$• 30 proc. \leq FEV₁ < 50 proc. b. d.
IV. Labai sunki	<ul style="list-style-type: none">• FEV₁/FVC $< 0,7$• FEV₁ < 30 proc. b. d.

Pastaba. b. d. – būtinojo dydžio. Vertinami po bronchus plečiančio vaisto įkvėpimo gauti duomenys.

neparodė ryškaus LOPL pagerėjimo nuo bronchus plečiančių vaistų ar inhaliuojamųjų kortikosteroidų (12). FEV₁ matavimas nėra pakankamai informatyvus ir ankstyvam LOPL paūmėjimui nustatyti. Tačiau net nedidelis FEV₁ pagerėjimas po broncholitiko, gydant LOPL paūmėjimą, yra reikšmingas gydymo veiksmingumo rodiklis (2). FEV₁ geriausiai koreliuoja su mirštamumu: sumažėjus šiam

Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease – GOLD) rekomendacijas ligoniai klasifikuojami į keturias GOLD bronchų obstrukcijos sunkumo grupes (1 lentelė) ir kategorijas pagal spirometrinę bronchų obstrukcijos sunkumo grupę, paūmėjimų dažnį ir klinikinius simptomus.

Forsuoti kvėpavimo veiksmai nėra fiziologiniai, tačiau juos atliekant geriau išryškėja

plaučių ventilacijos sutrikimai. LOPL sergantiems ligoniams dažnai sunku atlikti FVC veiksmą, nes reikia daug kartų visiškai iškvėpti, o dėl to gali sustiprėti kvėpavimo takų obstrukcija. Pastaruoju metu siūloma alternatyva – forsuoto iškvėpimo tūrio per 6 sekundes (FEV_6) matavimas. Kai kurie tyrėjai teigia, kad FEV_1/FEV_6 santykis < 73 proc. atspindi obstrukciją netgi tiksliau nei Genslerio indeksas (2, 24, 25).

Amerikos ir Europos pulmonologų draugijos sutarime rekomenduojama kvėpavimo obstrukciją vertinti, kai FEV_1/FVC santykis mažesnis už statistiškai nustatytą 5 normos procentilę. Tačiau GOLD LOPL diagnozuoti rekomenduoja, kai $FEV_1/FVC < 70$ proc. Šis fiksuotas dydis supaprastina diagnostiką, tačiau sukelia bronchų obstrukcijos nustatymo sunkumų, nes neatsižvelgia į natūralius plaučių funkcijos pokyčius, priklausančius nuo amžiaus. Nors vidutinio ūgio ir amžiaus asmenims ši Genslerio rodiklio reikšmė gana tiksliai nurodo obstrukciją, tačiau amžiui ir ūgiui labiau nukrypus nuo vidutinio, duomenys tampa ne tokie tikslūs (28). LOPL paprastai serga vyresni žmonės, kurių amžiaus vidurkis yra apie 60 metų, o norminių dydžių žinynei sudaryti naudojant įvairaus amžiaus žmonių duomenis, iš kurių vyresnieji sudaro mažumą (26). Nustatyta, kad senstant fiziologiškai mažėja FEV_1 , o tuo pačiu ir FEV_1/FVC santykis. Vyresniems nei 70 metų FEV_1/FVC rodiklio reikšmė, nors ir mažesnė nei 70 proc., dar gali būti laikoma normali. Taip yra todėl, kad senstant mažėja plaučių elastingumas, skatinantis dinaminį kvėpavimo takų kolapsą iškvėpiant, didėja liekamasis tūris ir kt. Todėl, nesant galimybių sužinoti individualią apatinę normos ribą, kai kurie autoriai rekomenduoja 70–80 metų amžiaus asmenims LOPL diagnozuoti, kai $FEV_1/FVC < 65$ proc., o asmenims, vyresniems nei 80 metų, kai $FEV_1/FVC < 60$ proc.

PLAUČIŲ TALPŲ TYRIMAS

Plaučių talpos tiriamos atliekant bendrąją kūno pletizmografiją specialioje hermetinėje kabinoje esančiam ligoniui arba naudojant dujų praskiedimo metodus (helio praskiedimo arba azoto iškvėpavimo iš plaučių). Dujų praskiedimo metodų trūkumas tas, kad nustatomos tik ventiliuojamų plaučių sričių talpos, todėl jos gali būti nustatytos mažesnės nei realios, kai sergama sunkia bronchų obstrukcija, buliozine emfizema (13, 14). Kūno pletizmografijos metodu plaučių tūrius ir talpas galima nustatyti tiksliau. Plaučių talpų tyrimas būtinas, kai atliekant spirometriją nustatomos sumažėjusios VC ir FVC rodiklių reikšmės, o FEV_1/FVC , FEV_1/VC rodiklių reikšmės nepakitusios arba padidėjusios, įtariama plaučių restrikcija, ekspiracinis bronchiolių kolapsas, diagnozuota ar įtariama intersticinė plaučių liga. Sergantiems LOPL būdinga ramybės (statinė) ir krūvio (dinaminė) plaučių hiperinflacija, dažniausiai atsirandanti dėl lėtinio uždegimo pažeistų plaučių audinio elastinių komponentų sunykimą ir fibrozės (15). Mažėjant plaučių elastingumui ir paslankumui, įvyksta ekspiracinis bronchiolių kolapsas (sukrinta smulkiųjų kvėpavimo takų sienelės ir ne visas įkvėptas oras iškvėpiamas iš plaučių), atsiranda vadinamieji oro spąstai, o dėl jų plaučiai dar labiau išsipučia, ypač esant fiziniam aktyvumui, mažėja įkvėpimo talpa. Atliekant bendrąją kūno pletizmografiją šį fenomeną galima nustatyti pagal padidėjusias TLC (bendrosios plaučių talpos), ypač RV (liekamojo tūrio), ir sumažėjusias VC (gyvybinės talpos) rodiklių reikšmes.

Pastebėta, kad net tiems pacientams, kuriems yra diagnozuota negrįžtama bronchų obstrukcija ar FEV_1 visai nepakinta, įkvėpus broncholitiko dusulys vis tiek sumažėja: bronchus plečiantis vaistas sumažina plaučių išsipūtimą (hiperinflaciją) ir oro spąstus, labai sumažėja liekamasis tūris (RV) (16, 17).

DUJŲ DIFUZIJOS TYRIMAS

Dujų difuzija plaučiuose vertinama tiriant anglies monoksido (CO) difuziją iš alveolinio oro į plaučių kapiliarinį kraują. Dujų difuzijai tirti sukurta keletas metodų, tačiau dažniausiai naudojamas ir geriausiai standartizuotas yra vieno įkvėpimo metodas: tiriamasis maksimaliai įkvepia (iki TLC) mažos anglies monoksido koncentracijos (apie 0,3 proc.) dujų mišinį ir 10 s sulauko įkvėpimą. Tiriama iškvėpto alveolinio oro CO koncentracija. Apskaičiuojamas CO pernešimo veiksnys DLCO, parodantis, koks CO kiekis difunduoja iš alveolinio oro į plaučių kapiliarinį kraują per 1 min., esant 1 kPa slėgio gradientui.

Nors šis tyrimas dažniausiai atliekamas sergantiems intersticinėmis plaučių ligomis, tačiau sergantiems LOPL juo galima įvertinti emfizemos dydį (dujų difuzija šiuo atveju sumažėja dėl alveolių sienelių destruktijos ir kapiliarinio tinklo redukcijos). Esant sunkiai obstrukcijai dujų difuzija mažėja ir dėl plaučių ventiliacijos-perfuzijos netolygumo. Šis tyrimas reikšmingas vertinant LOPL sergančiųjų pooperacinių pulmoninių komplikacijų riziką.

FIZINIO PAJĖGUMO TYRIMAS

Fizinio pajėgumo tyrimai vis dažniau atliekami kvėpavimo organų ligomis sergantiems ligoniams, nes daugeliui jų nusiskundimai atsiranda būtent patiriant fizinį krūvį. Be to, ramybės būklės plaučių ventiliacijos, dujų difuzijos, kraujo dujų ir kiti rodikliai dažniausiai nesutampa su tiriamojo fiziniu pajėgumu. Todėl atlikus fizinio krūvio tyrimus galima nustatyti ir kiekybiškai įvertinti priežastis, mažinančias fizinį pajėgumą, taip pat ligos sunkumą, gydymo bei reabilitacijos veiksmingumą, prognozuojamą pooperacinių komplikacijų riziką (18). Tiriant fizinį pajėgumą vienu metu atskleidžiami širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo, metabo-

lizmo, periferinių nervų ir raumenų sistemų sutrikimai. Klinikinėje praktikoje fizinio krūvio tyrimą sergantiems LOPL naudinga atlikti norint nustatyti ligonio funkcinį pajėgumą, kitas galimas krūvį ribojančias priežastis (pvz., miokardo išemiją), kai simptomai patiriant fizinį krūvį yra neadekvačiai sunkūs, palyginus su ramybės metu pasireiškiančiais simptomais (20). Pastebėta, kad sergančiųjų LOPL fizinis pajėgumas mažėja greičiau, negu FEV₁, todėl fizinio pajėgumo nustatymas yra svarbus šių ligonių prognozei įvertinti (31).

Fizinio krūvio tyrimas gali būti atliekamas dviem būdais: naudojant bėgimo takelį arba veloergometrą. Nors ėjimas takeliu yra fiziologiškesnis ir įprastesnis veiksmas, tačiau veloergometras laikomas geresniu pasirinkimu daugeliu klinikinių situacijų, nes nepriklauso nuo paciento kūno masės, yra mažiau judesio artefaktų registruojant elektrokardiogramą, matuojant kraujospūdį, analizuojant iškvėpiamą orą. Be to, jis pigesnis ir užima mažiau vietos. Atliekant fizinio pajėgumo tyrimą analizuojama kvėpuojamųjų dujų apykaita – deguonies suvartojimas (VO₂max), anglies dioksido išskyrimas (VCO₂), minutinė ventiliacija (VE), kvėpavimo koeficientas (RQ). Kartu nuolat registruojama EKG, kraujospūdis, pulsometrija arba arterinio kraujo dujų sudėtis, nustatomas anaerobinis slenkstis, kvėpavimo ir širdies susitraukimų dažnio rezervas. Per fizinio krūvio tyrimą galima kartotinai atlikti forsuito kvėpavimo veiksmus, vertinant kvėpuojamojo tūrio ir įkvėpimo talpos pokyčius.

Sunkios bronchų obstrukcijos atveju maksimali minutinė ventiliacija pasiekama esant net nedideliame krūviui. Minutinės ventiliacijos padidėjimas susijęs su neproporcingai didėjančiu kvėpavimo dažniu. „Negyvosios“ erdvės (oro, esančio kvėpavimo takuose iki galinių bronchiolių, kur nevyksta dujų apykaita) ventiliacijos ir kvėpuojamojo tūrio san-

tykis VD/VT, skirtingai nei sveikiems asmenims, išlieka stabilus ar net didėja. Tai rodo, kad patiriant krūvį ventilacija tampa didesnė už perfuziją. Vertinant maksimalų deguonies suvartojimą ($VO_2\text{max}$) nustatomas funkcinis pajėgumas. Aerobinės energijos gamybos sutrikimą parodo mažesnė už 80 proc. būtinojo dydžio šio rodiklio reikšmė.

LOPL sergančiųjų fizinį pajėgumą gali riboti daugelis veiksnių, tačiau dažniausiai tai yra jų derinys. Ligoniai pateikia įvairių priežasčių, dėl kurių nutraukė fizinio krūvio tyrimą. Dažniausios jų – kojų nuovargis ir (ar) dusulys (19). Pastebėta, kad net sunkia LOPL sergantieji dažniau nurodo kojų nuovargį, bet ne dusulį, nes LOPL yra sisteminė liga, lemianti ir skeleto raumenų pažeidimą. Dėl šios priežasties jie gali net nepasiekti anaerobinio slenksčio ir tikrojo $VO_2\text{max}$ plato, ir negali įvykdyti tyrimo sąlygų, todėl kyla sunkumų vertinti fizinį pajėgumą. Nustatyta, kad dažniau kojų nuovargiu skundėsi tyrimą atlikusieji veloergometru, negu ėjusieji judančiu takeliu. Taigi, fizinį krūvį ribojantys veiksniai gali skirtis priklausomai nuo tyrimo atlikimo metodikų, o skirtingais aparatais atliktų tyrimų duomenys taip pat gali būti skirtingi (21, 22).

Daugumai ligonių, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, patiriant fizinį krūvį labai sumažėja kraujo įsotinimas deguonimi, atsiranda hiperkapnija, ir tai riboja jų fizinį pajėgumą. Sergantiesiems sunkia LOPL patiriant fizinį krūvį dažniausiai dusulį sukelia iškvėpimo pabaigos plaučių tūrio (angl. *end-expiratory lung volume EELV*) padidėjimas ir dinaminė hiperinflacija. Patiriant fizinį krūvį nuolat didėja liekamasis tūris ir TLC, o kvėpuojamasis tūris ir įkvėpimo talpa (IC) mažėja. Įkvėpimo talpos pokyčių matavimas atliekant fizinio krūvio tyrimą yra vertingas nustatant dinaminę plaučių hiperinflaciją (23). Sunki kvėpavimo takų obstrukcija lemia dinaminę plaučių hiperinflaciją, kuri trukdo

ligoniui pasiekti atitinkamą fiziniam krūviui kvėpuojamąjį tūrį (19).

Norint atlikti aprašytą fizinio krūvio tyrimą reikalinga brangi įranga ir aukštos kvalifikacijos personalas. Paprasčiau nustatyti ligonio fizinį pajėgumą atliekant ėjimo testus. 1976 m. McGavin panaudojo 12 minučių ėjimo testą įvertinti sergančiųjų LOPL neįgalumą, vėliau Guyatt šį tyrimą pakeitė 6 minučių testu, jo esmė – išmatuoti atstumą, kurį per 6 minutes nueina pacientas. Nustatyta, kad nuėjus mažiau kaip 250 metrų labai padidėja pooperacinių komplikacijų rizika (32). 6 minučių ėjimo testas, kaip ir VO_2 , naudingas prognozuojant sergančiųjų LOPL mirštamumą (31).

Fizinio pajėgumo pokytis yra sergančiųjų LOPL pulmoninės reabilitacijos veiksmingumo vertinimo kriterijus. Prieš reabilitaciją atliktas fizinio pajėgumo tyrimas suteikia informacijos apie bendrą ligonio fizinį pajėgumą. Juo remiantis numatomas optimalus treniruočių intensyvumas ir dozuojamas krūvis. Atliktas po reabilitacijos kurso šis tyrimas parodo fizinio krūvio tolerancijos pokytį, atspindi reabilitacijos ir gydymo veiksmingumą (20). Fizinio krūvio tyrimų klinikinis vertinimas yra sudėtingas, nes analizuojami įvairūs rodikliai, kadangi dažniausiai pažeidžiama keletas organų ar sistemų. Todėl numatant fizinio krūvio tyrimą tikslingiau būtų klausti ne „koks veiksnys riboja maksimalų fizinį krūvį“, o „kiek reikšmingas kiekvienas veiksnys, darantis įtaką fiziniam krūviui“ (20).

APIBENDRINIMAS

Spirometras išrastas daugiau nei prieš 170 metų, o spirometrija ir šiais laikais išlieka vienu svarbiausių tyrimų pulmonologijoje. Ji – lyg raktas, padedantis diagnozuoti LOPL, vertinti ligonių gydymo efektyvumą. Svarbiausias bronchų obstrukcijos spirometrinis kriterijus yra FEV_1/FVC ar FEV_1/VC rodiklio vertės sumažėjimas žemiau apatinės nor-

mos ribos. Remiantis FEV_1 dydžiu bronchų obstrukcija skirstoma pagal sunkumą, o LOPL klasifikuojama į stadijas. Nors LOPL būdingas neigiamas bronchų plėtimo mėginys, tačiau daliai ligonių jis gali būti ir teigiamas. Visiškai išnykstanti bronchų obstrukcija paneigia LOPL diagnozę.

Plaučių talpų tyrimas būtinas, kai atliekant spirometriją nustatomos sumažėjusios VC ir FVC rodiklių reikšmės, o FEV_1/FVC , FEV_1/VC rodiklių reikšmės yra nepakitusios arba padidėjusios. Pagal padidėjusias TLC, RV ir sumažėjusias VC rodiklių reikšmes nustatomas oro spąstų fenomenas.

Sergant LOPL dažnai (bet ne visada) pablogėja dujų difuzija. Tai priklauso nuo emfizemos ir pneumofibrozės išreikštumo.

Atliekant fizinio krūvio tyrimą nustatomos ir kiekybiškai įvertinamos priežastys, mažinančios fizinį pajėgumą, ligos sunkumas, gydymo bei reabilitacijos veiksmingumas, numatoma pooperacinių komplikacijų rizika.

LITERATŪRA

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.* 2011.
2. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. *Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers.* *Eur Respir J.* 2008; 31:416–468.
3. Petty TL. *John Hutchinson's Mysterious Machine Revisited.* *Chest.* 2002; 121:2195–2235.
4. Braun L. *Spirometry, Measurement, and Race in the Nineteenth Century.* *Jnl of the History of Med. And Allied Sci.* 2005 60(2):135–169.
5. Yernault JC. *The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute to Robert Tiffeneau (1910-1961).* *Eur Respir J.* 1997; 10:2704–2710.
6. Gaensler EA. *Some Problems of Bronchspirometry Analysis of 1,000 Procedures.* *Chest* 1953; 24; 390–406.
7. Malakauskas K., Sakalauskas R. *Funkcinė kvėpavimo diagnostika. (Mokomoji knyga). Kauno medicinos universiteto leidykla.* 2000.
8. Nargėla RV, Bagdonas A, Danila E, Malakauskas K, Sakalauskas R, Šatkauskas B, Zablockis R. *Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas (Lietuvos pulmonologų sutarimas).* 2007.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. *Interpretative strategies for lung function tests.* *Eur Respir J.* 2005; 26: 948–968.
10. Taube C, Lehnigk B, Paasch K, et al. *Factor Analysis of Changes in Dyspnea and Lung Function Parameters after Bronchodilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 216–220.
11. Criner GJ, Sternberg AL. *A Clinician's Guide to the Use of Lung Volume Reduction Surgery.* *Proc Am Thorac Soc.* 2008; Vol 5. 461–467.
12. Celli BR. *The importance of Spirometry in COPD and Astma.* *Chest.* 2000;117:155–195.
13. Claiton N. *Review Series: Lung function made easy: Assessing lung size.* *Chron Respir Dis.* 2007; 4; 151.
14. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. *Standardisation of the measurement of lung volumes.* *Eur*

Respir J. 2005; 26: 511–522.

15. Hogg JC, Timens W. *The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2009; 4: 435–459.

16. O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. *Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema.* *Eur Respir J.* 2001; 18(6): 914–920.

17. Balestra AM, Bingisser RB, Chhajed PN, et al. *Bronchodilator response in residual volume in irreversible airway obstruction.* *Swiss Med Wkly.* 2008; 138(17-18): 251–255.

18. O'Donnell DE, Ofir D, Laveneziana P. *Patterns of cardiopulmonary response to exercise in lung diseases.* *Eur Respir Mon.* 2007, 40, 69–92.

19. Calverley PMA. *Exercise and dyspnoea in COPD.* *Eur Respir Rev.* 2006; 15: 100, 72–79.

20. Weisman M, Casaburi R, Johnson B, et al. *ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary exercise Testing.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 211–277.

21. Man WD, Soliman MG, Gearing J, et al. *Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 562–567.

22. Pepin V, Saey D, Whittom F, et al. *Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in obstructive pulmonary disease.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1517–522.

23. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. *Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 770–777.

24. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, et al. *Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV₁/FEV_{0.5} and FEV₆.* *Eur Respir J.* 2006; 27: 378–383.

25. Bellia V, Sorino C, Catalano F, et al. *Validation of FEV_{0.5} in the elderly: correlates of performance and repeatability.* *Thorax* 2008; 63: 60–66.

26. Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, et al. *Spirometric reference equations for European females and males aged 65–85 yrs.* *Eur Respir J.* 2004; 24: 397–405.

27. Hansen JE, Wasserman K. *Spirometric Criteria for Airway obstruction. Use Percentage of FEV₁/FVC Ratio Below the Fifth Percentile, Not < 70 %.*

Chest 2007; 131: 349–355.

28. Crapo RO. *The role of reference values in interpreting lung function tests.* *Eur Respir J.* 2004; 24: 341–342.

29. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, et al. *Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease.* *Thorax* 2003; 58: 659–664.

30. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. *Bronchodilator responsiveness in patients with COPD.* *Eur Respir J.* 2008; 31: 742–750.

31. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, et al. *The 6 min Walk Distance, Peak Oxygen Uptake, and Mortality In COPD.* *Chest.* 2007; 132: 1778–1785.

32. Palange P, Antonucci R, Valli G. *Exercise testing in the prognostic evaluation of patients with lung and heart diseases.* *Eur Respir Mon.* 2007; 40, 195–207.